

**FORMULACIONES MUCOADHESIVAS SEMISÓLIDAS****DESCRIPCIÓN**

5           Esta invención se refiere a formulaciones mucoadhesivas semisólidas de aplicación vaginal, que comprenden al menos dos polímeros bioadhesivos gelificantes y un ingrediente activo. También hace referencia a procedimientos para prepararlas y a sus  
10           usos en prevención o tratamiento de diversas patologías y trastornos del ser humano o animal.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

          El término bioadhesión se utiliza para definir la habilidad de un material natural o sintético de pegarse a membranas  
15           biológicas, resultando en un íntimo contacto del material con el tejido por un período más o menos prolongado de tiempo. La mucoadhesión se refiere a un caso especial de bioadhesión en el que el tejido es una mucosa.

          Estos conceptos han recibido un grado significativo de atención debido a su potencial aplicación en la administración de  
20           fármacos. Aunque existe debate acerca del mecanismo de bioadhesión, la mayoría de los investigadores concuerdan en que este fenómeno es de interés porque incrementa el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en el sitio de absorción, y  
25           esto puede resultar en un aumento de la biodisponibilidad del fármaco.

          Una formulación bioadhesiva de liberación controlada puede mejorar la eficacia y/o la seguridad de un tratamiento ayudando a mantener las concentraciones de fármaco entre los niveles efectivo  
30           y tóxico, localizándolo en un tejido específico, aumentando la intimidad y duración de contacto entre el complejo fármaco-polímero y la superficie tisular.

          Por otra parte, una composición bioadhesiva cuando es administrada por vía tópica (por ejemplo vaginal) no experimenta  
35           metabolismo de primer paso por el hígado.

          Los productos farmacéuticos bioadhesivos se pueden presentar en distintas formas (partículas, suspensiones, comprimidos,

supositorios, geles, etc.) y ser administrados por diferentes vías (ocular, nasal, vaginal, gastrointestinal, rectal, dérmica, etc.). La administración de fármacos por vía vaginal puede ser una alternativa preferida en ciertos casos aunque, para que la terapia sea exitosa, se deben superar algunas dificultades.

Las formulaciones a utilizar por esta vía deben ser cuidadosamente diseñadas para no producir efectos indeseados en la paciente que conduzcan al incumplimiento del tratamiento. Se ha visto que comprimidos y supositorios pueden causar molestias (irritación), óvulos y cremas pueden producir flujo vaginal excesivo.

Además, es preferible que las composiciones posean buenas propiedades bioadhesivas pues, debido a las características anatómicas y fisiológicas de la vagina, es muy difícil lograr que permanezcan adheridas a sus paredes y puedan liberar el fármaco en esta área durante un período de tiempo prolongado.

Los documentos EP 0431719, EP 0500807, EP 0719146, WO 96/10989, WO 99/13862 y WO 01/24788 describen formulaciones bioadhesivas con un polímero de ácido carboxílico entrecruzado (Polycarbophil) y un polímero gelificante (preferiblemente Carbopol 934P) que pueden contener diferentes principios activos.

Los documentos FR 2609391 y GB 2199495 describen supositorios bioadhesivos de aplicación vaginal formados por, al menos, un polímero hidrofílico (NaCMC, HPMC o Carbopol) y un medicamento (antifúngicos del tipo nistatina o imidazólicos).

El documento WO 85/02092 describe composiciones bioadhesivas para aplicación en piel o mucosas que incluyen un polímero entrecruzado carboxi-funcional (Polycarbophil) y un agente terapéutico.

El documento US 5942243 describe una composición mucoadhesiva en forma de hidrogel que comprende uno o más fármacos (clotrimazol, nonoxynol-9, progesterona, etc.) y un copolímero termoplástico.

El documento EP 0818194 describe composiciones hidratantes adhesivas a biomembranas que comprenden preferiblemente un polímero entrecruzado con grupos carboxilo (Stablese, Carbopol 934P), un polímero soluble en agua (Gantrez, NaCMC) y un compuesto

polihidroxiado (glicerina, propilenglicol). Opcionalmente pueden contener medicamentos (antifúngicos, antibacterianos, antivirales, espermicidas, etc.)

5 El documento WO 97/15314 describe una composición farmacéutica vaginal en forma de gel que contiene una fuente de peróxido (peróxido de hidrógeno), un sistema tampón (ácido cítrico / citrato), un polímero bioadhesivo acuosoluble (Carbopol 974P) y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional (nonoxynol-9, etc.).

10 El documento WO 98/20872 describe formulaciones tópicas que comprenden un lípido microbicida (monocarpin) en un agente formador de hidrogel (Carbopol, povidona, NaCMC, etc.).

15 El documento WO 98/05303 describe complejos mucoadhesivos de Polycarbophil y antifúngico o antiprotozoario (de tipo imidazol o triazol) útiles en el tratamiento tópico de afecciones de mucosa, y formulaciones en gel que los contienen.

20 El documento WO 00/47144 describe una composición bioadhesiva vaginal basada en formulación sinérgica de carragenina, agarosa, polímeros de ácido acrílico (Pemulen) o Polycarbophil y agente terapéutico.

El documento WO 00/50078 describe microesferas para aplicación en mucosas que comprenden al menos un antígeno y un bioadhesivo (HPMC, Carbopol, Polycarbophil).

25 En suma, muchas formulaciones farmacéuticas bioadhesivas han sido estudiadas en los últimos años, no siempre con éxito. Existe, por tanto, la necesidad de disponer de nuevas composiciones con propiedades bioadhesivas y organolépticas optimizadas, en particular para aplicación vaginal.

30 La vagina es un tubo fibromuscular hueco formado por tres capas tisulares: mucosa, muscular y adventicia.

La mucosa vaginal está constituida por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, carente de glándulas.

35 El epitelio vaginal es sensible a hormonas y manifiesta cambios cíclicos y dependientes de la edad, tanto morfológicos como funcionales. Hasta la pubertad ocurre una atrofia fisiológica. Durante la pubertad, por acción de las hormonas ováricas, el epitelio incrementa su grosor y resistencia para

comenzar a ser más o menos atrófico una vez instaurada la menopausia.

La mucosa vaginal se continúa hacia el exterior, a nivel de los genitales externos, formando la mucosa vulvar, constituida por un epitelio similar al vaginal.

La vagina está colonizada por flora bacteriana mixta en la que predominan los lactobacilos. Hasta la menopausia el pH normal está entre 3,5 y 4,5. En las mujeres postmenopáusicas el pH vaginal pasa a ser relativamente alto y pierde las colonias de lactobacilos.

La funcionalidad fisiológica de la zona vulvovaginal puede facilitar, en ciertas circunstancias, el establecimiento de patologías de base inflamatoria o infecciosa.

Las condiciones inflamatorias que afectan la mucosa vaginal y pueden afectar también a la vulva son denominadas vulvovaginitis. Pueden ser secundarias a múltiples causas incluyendo infecciones, irritación, alergia o enfermedades sistémicas.

Para el alivio sintomático del prurito vaginal extremo, especialmente en las vulvovaginitis pediátricas, se suele recurrir a la administración de derivados de adrenocorticoides por vía tópica (en piel o membranas mucosas externas).

Las infecciones vulvovaginales requieren del tratamiento con distintos fármacos por vía oral o intravaginal, por ejemplo antisépticos, antibióticos, antimicóticos o antivirales, dependiendo de su etiología.

Las vulvovaginitis atróficas se suelen tratar con geles hidratantes tópicos (vaginales), sin principio activo o con estrógenos, dependiendo de su causa.

Existen además otras indicaciones para el tratamiento por vía vaginal, tanto para el abordaje de problemas locales como de trastornos sistémicos.

La dificultad o imposibilidad de concebir o mantener el embarazo puede requerir de estimulación/apoyo de la fase lútea en mujeres en edad fértil.

Asimismo, en los abortos de repetición o amenazas de aborto se recurre a la administración empírica de progesterona natural por vía vaginal.

En los programas de reproducción asistida (por diferentes técnicas) se suele recurrir a la administración de hormonas, preferentemente progesterona natural, tanto por vía oral como vaginal. En algunos de estos programas se administra también  
5 estriol por vía vaginal.

En inducción del parto o finalización de la gestación, se contempla administrar prostaglandinas o sus análogos, con vistas a la maduración y dilatación del cérvix uterino y la estimulación uterina.

10 En patologías cicatriciales, por ejemplo después de episiotomía postparto o tras conización cervical, se suelen administrar por vía tópica fármacos que favorecen la cicatrización.

Por otra parte, ante la necesidad de métodos anticonceptivos  
15 se ha propuesto la administración de gestágenos y estrógenos por vía vaginal.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

Existe, por tanto, la necesidad de contar con composiciones  
20 farmacéuticas mucoadhesivas vaginales de fácil aplicación, elevada capacidad de bioadhesión, no irritantes ni incómodas para la paciente y que permitan la liberación de principios activos de acuerdo a los objetivos preventivos y/o terapéuticos deseados.

Los inventores de la presente invención han encontrado que la  
25 combinación de al menos un primer polímero gelificante bioadhesivo del tipo ácido poliacrílico entrecruzado con divinilglicol y al menos un segundo polímero gelificante bioadhesivo derivado del ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol permite obtener formulaciones semisólidas que tienen muy buena  
30 capacidad bioadhesiva. Es decir, hacen posible un contacto directo y prolongado de un agente farmacológicamente activo con biomembranas, asegurando así una acción óptima sobre éstas sin producir mayores molestias al paciente.

Asimismo, esta combinación de polímeros hace que las  
35 formulaciones resultantes sean hidratantes y posean agradables propiedades organolépticas las que, sumadas a su elevada

bioadhesión, contribuyen a mejorar el cumplimiento en tratamientos preventivos o terapéuticos.

En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones mucoadhesivas semisólidas que comprenden al menos:

- un primer polímero gelificante bioadhesivo del tipo ácido poliacrílico entrecruzado con divinilglicol en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,
- un segundo polímero gelificante bioadhesivo derivado del ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol, en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,
- un agente hidratante / humectante en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,
- un componente graso / lipófilo, en una cantidad entre 0% y 50% en peso de la formulación,
- un agente solubilizante / emulsionante en una cantidad entre 0% y 70% en peso de la formulación,
- agente neutralizante en cantidad suficiente para situar el pH de la formulación entre 2 y 6,
- un agente farmacológicamente activo,
- agua, en cantidad suficiente para completar la formulación.

Por otra parte, la combinación de polímeros de la presente invención hace que los geles mucoadhesivos resultantes muestren una gran versatilidad. Es así que permiten incorporar cantidades muy dispares de fármaco (desde centésimas a decenas de gramos de principio activo/100 gramos de formulación) manteniendo excelente bioadhesión y logrando eficacia profiláctica o terapéutica.

Asimismo, la selección cuali y cuantitativa de los componentes de las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención, permite ajustar el perfil de cesión del fármaco al objetivo profiláctico y/o terapéutico buscado en cada caso, haciendo posible espaciar las aplicaciones (hasta una aplicación diaria o incluso más) y/o obtener un producto seguro.

En suma, las formulaciones de la presente invención se pueden aplicar fácilmente por vía vaginal, poseen muy buena capacidad bioadhesiva, no causan irritación ni molestias a la paciente,

tienen propiedades hidratantes y permiten la liberación controlada del agente farmacológicamente activo de acuerdo al perfil deseado para cada condición clínica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los geles mucoadhesivos de la presente invención en la preparación de medicamentos para la prevención o el tratamiento de diversas patologías y trastornos a nivel vaginal.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig.1 - gráfico que ilustra la bioadhesión "in vitro" (indicada en términos de área) de cinco formulaciones (A, B, C, D y E) de acuerdo con la presente invención.

Fig.2 - gráfico que ilustra la bioadhesión "in vitro" comparada de dos formulaciones de acuerdo con la presente invención (G y H) con una disponible comercialmente (F).

Fig. 3 - gráfico que ilustra la bioadhesión "in vivo" de una formulación de estriol 0,005 % a la mucosa vaginal de ratas ovariectomizadas.

Fig. 4 - gráfico que ilustra la bioadhesión "in vivo" de una formulación de estriol 0,005 % a la mucosa vaginal de ratas sin ovariectomizar.

Fig.5 - gráfico que ilustra los perfiles de cesión "in vitro" de cuatro formulaciones (K, L, Q, R) de acuerdo con la presente invención.

Fig.6 - gráfico que ilustra los perfiles de cesión "in vitro" de seis formulaciones de estriol 0,05% con distintos excipientes (J, K, M, N, O, P).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una clase preferida de polímeros gelificantes bioadhesivos a utilizar en esta invención es la constituida por polímeros de ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o aliléteres de

pentaeritritol, disponibles comercialmente bajo la denominación Carbopol® (Carbomer) por B.F.Goodrich Chemical Co.

Carbopol® 934P se suele considerar el candidato ideal para administración vaginal. Durante el desarrollo de las formulaciones de la presente invención, sorprendentemente se ha encontrado que  
5 otros polímeros, por ejemplo Carbopol® 971P, pueden ser empleados con muy buenos resultados.

Otra clase preferida de polímero gelificante bioadhesivo a emplear en la presente invención es la constituida por polímeros de ácido acrílico entrecruzado con divinilglicol, disponible  
10 comercialmente bajo la marca Noveon® AA-1 Polycarbophil USP (Policarbofil AA1).

En particular, la combinación de Carbopol® 971P NF y Policarbofil AA1 confiere excelentes propiedades bioadhesivas a  
15 las formulaciones presentes.

Una realización de la presente invención se refiere a formulaciones mucoadhesivas semisólidas que comprenden al menos:

- un primer polímero gelificante bioadhesivo del tipo del ácido poliacrílico entrecruzado con divinilglicol, en particular Policarbofil AA1, en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,  
20
- un segundo polímero gelificante bioadhesivo derivado del ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol, en particular Carbopol 971P, en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulación,  
25
- un agente hidratante / humectante seleccionado del grupo formado por glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG-4, PEG-6, PEG-8), poligliceroles (como diglicerol o triglicerol), sorbitol, pentaeritriol, derivados de metiléter de glucosa, en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulación,  
30
- un componente graso / lipófilo, seleccionado del grupo formado por parafina, vaselina, aceite mineral, aceites vegetales (por ejemplo de palma, maíz, cacahuete), aceites vegetales hidrogenados, en una cantidad entre 0% y 50% en peso de la formulación,  
35



- 5                   - un agente solubilizante / emulsionante seleccionado del grupo formado por ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (como Labrafil M 1944), derivados polioxietilenados de aceite de ricino (como Cremophor EL), fosfolípidos y sus mezclas (como lecitina de huevo, de soja, etc.), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitan (por ejemplo Polisorbatos 60 y 80), alquilsulfatos de sodio (como laurilsulfato de sodio), ésteres de sorbitan, monoestearato de glicerilo, alquiléteres de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, en una cantidad entre 0% y 70% en peso de la formulación,
- 10                   - un agente neutralizante, seleccionado del grupo formado por soluciones acuosas de NaOH, KOH y trietanolamina, en cantidad suficiente para situar el pH de la formulación entre 2 y 6,
- 15                   - un agente farmacológicamente activo,
- agua, en cantidad suficiente para completar la formulación.

20           En una realización más preferida Policarbofil AA1 es utilizado en una cantidad entre 0,5% y 2,5%, y más preferiblemente entre 0,75% y 1,5%, mientras que Carbopol 971P es empleado en una cantidad entre 0,1% y 1%, y más preferiblemente entre 0,25% y 0,5% en peso de la formulación.

25           Cuando las formulaciones de la presente invención contengan un agente hidratante, éste va a estar preferiblemente en una cantidad entre 5% y 15% en peso de la formulación.

              Cuando incluyan un componente graso y/o solubilizante, éste va a estar preferiblemente en una cantidad entre 5% y 50%, y más preferiblemente entre 10% y 40% en peso de la formulación.

30           Si es necesario incluir, además, un agente emulsionante éste va a estar preferiblemente en una cantidad entre 0,1% y 15% en peso de la formulación.

              Además de los componentes antes mencionados, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

35           Aditivos usuales incluyen agentes conservantes seleccionados entre parabenos y sus sales (por ejemplo metilparabeno,

propilparabeno), ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, etc., en una cantidad entre 0,02% y 1% en peso de la formulación.

5 Otros aditivos que pueden ser utilizados son ajustadores de pH, aromatizantes, colorantes e incrementadores de la penetración. Entre los ajustadores de pH se incluyen agentes acidificantes seleccionados entre soluciones acuosas de HCl, ácido láctico y ácido acético.

10 Los agentes farmacológicamente activos que pueden ser administrados empleando las formulaciones de la presente invención, pero sin limitarse exclusivamente a ellos, incluyen: hormonas, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, agentes activos contra enfermedades de transmisión sexual (anti-STD), espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes  
15 del músculo liso (antiespasmódicos), inductores del parto (prostaglandinas), etc.

A modo de ejemplos no limitativos cabe citar los siguientes:

Estrógenos: estriol, 17- $\beta$ -estradiol.

20 Progestágenos: progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona.

Antiprotazoarios : metronidazol

Antibacterianos: clindamicina, trimetoprim, sulfametoxazol, penicilinas (ampicilina, meticilina), cefalosporinas, tetraciclinas (doxiciclina), bacitracina, lincomicina, colistina,  
25 polimixina B, vancomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomycin, eritromicina, amikacina, tobramicina.

Antifúngicos: clotrimazol, ketoconazol, miconazol, fenticonazol, tioconazol, sertaconazol, oxiconazol, itraconazol, butaconazol, terconazol, saperconazol, troconazol, fluconazol,  
30 econazol, nistatina, amfotericina B.

Antivirales (anti-HIV, anti-Herpes) con propiedades espermicidas: nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol.

Anestésicos locales: tetracaina, mepivacaina, lidocaina, benzocaina, procaina.

35 Corticoesteroides antiinflamatorios (glucocorticoides): beta-metasona, hidrocortisona, triamcinolona, mometasona.

- 11 -

Antiinflamatorios no esteroideos: diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam.

Relajantes del músculo liso (agonistas  $\beta$ -adrenérgicos): terbutalina, ritodrina, isoxsuprina, fenoterol, salambutol, 5 hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol.

Inductores del parto (Prostaglandinas y análogos): PGE2 (dinoprostona), PGF2 $\alpha$  (dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

Una realización especialmente preferida de la presente 10 invención se refiere a formulaciones bioadhesivas que comprenden progesterona natural micronizada entre 10 y 50 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en tratamientos de deficiencias de la fase lútea, en particular en procedimientos de fertilización "in vitro" (FIV).

15 Otra realización especialmente preferida se refiere a formulaciones mucoadhesivas que contienen estriol en una cantidad entre 0,001 y 1 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de atrofia urogenital por déficit estrogénico.

20 Otra realización especialmente preferida se refiere a formulaciones bioadhesivas que comprenden clotrimazol entre 1 y 50 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de candidiasis vaginal.

Otra realización especialmente preferida se refiere a 25 formulaciones mucoadhesivas que contienen clindamicina entre 1 y 30 % en peso de la formulación. Estas composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de vaginosis por agentes infecciosos.

Las composiciones mucoadhesivas de la invención pueden ser 30 aplicadas en una cantidad suficiente para formar una capa sobre toda la superficie vaginal, usualmente entre 1 a 5 gramos, que permite obtener un régimen posológico eficaz y seguro.

Los dispositivos que se pueden utilizar con este fin son 35 cualquiera de aquellos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo un aplicador con émbolo.

Uno de los procedimientos que pueden ser utilizados para preparar las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención comprende los pasos de:

5        1- disolver los conservantes en agua destilada, añadiendo si es necesario un agente acidificante hasta obtener un pH adecuado para la no gelificación de los polímeros en la etapa siguiente (aproximadamente entre 2,5 y 3,5),

10       2- añadir los polímeros gelificantes a la solución de la etapa anterior, agitando enérgicamente hasta conseguir una perfecta dispersión,

3- adicionar a la mezcla de la etapa anterior el agente neutralizante, agitando hasta lograr el pH adecuado para la gelificación de los polímeros y para la aplicación vaginal (aproximadamente entre 4 y 5),

15       4- incorporar el resto de los componentes de la formulación al gel resultante de la etapa anterior.

De forma alternativa, y en particular en el caso de los agentes activos hidrosolubles, el resto de los componentes pueden ser incorporados antes de formar el gel.

20       Por otra parte, los ingredientes activos liposolubles pueden ser disueltos o dispersos en el agente hidratante / humectante antes de ser incorporados al gel.

Otro método que puede ser empleado para obtener las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención comprende las etapas de:

25       1'- disolver los conservantes en agua destilada, añadiendo un agente acidificante hasta obtener un pH adecuado para que los polímeros no gelifiquen en la etapa siguiente,

30       2'- añadir los polímeros gelificantes a la solución de la etapa anterior, agitando enérgicamente hasta lograr una perfecta dispersión,

3'- incorporar el agente activo a la mezcla constituida por el componente graso / lipófilo y el agente solubilizante / emulsionante,

35       4'- añadir la mezcla de la etapa 2' a la dispersión de la etapa 1',

- 13 -

5'- añadir el agente neutralizante hasta lograr el pH adecuado para la gelificación de los polímeros y para la aplicación vaginal.

5 Sin perjuicio de lo anteriormente mencionado, cualquier otro método de los conocidos por un experto en la materia, se puede utilizar para preparar las formulaciones de la presente invención.

#### ENSAYOS

10 Las propiedades de las formulaciones de la presente invención se manifiestan a través los siguientes ensayos "in-vitro" e "in-vivo" no limitativos:

##### 1- Ensayos de bioadhesión "in vitro"

15 El aparato utilizado para medir esta propiedad es un analizador de textura, tal como el texturómetro TA-XT 2I de Stable Micro Systems, U.K., y el método es el descrito por Peh, K. et al. en J. Pharm. Sci. 2, 1999 con ciertas modificaciones descritas a continuación.

20 Una membrana de cuero curtido, ligeramente humedecida con agua destilada, se coloca en el soporte superior móvil del equipo. La cantidad necesaria de gel para formar un disco de alrededor de 4 cm de diámetro, se deposita en la plataforma inferior del texturómetro.

25 Se desplaza la membrana en forma descendente hasta que hace contacto con el gel y se aplica una fuerza predeterminada (0,1 kg durante 30 seg). A continuación se inicia la separación desplazando la membrana en sentido ascendente a una velocidad predeterminada (1 mm/s).

30 Para evaluar la mucoadhesión de las diferentes formulaciones se determinan la fuerza de adhesión y el trabajo de adhesión. La medida correspondiente a la fuerza de adhesión se obtiene cuando el gel se separa completamente de la membrana. El trabajo de adhesión se calcula a partir del área de la curva obtenida al representar la fuerza que opone el gel a la separación frente al  
35 tiempo. Cada gel fue analizado por quintuplicado.

Empleando el método antes mencionado (a una temperatura de 25 °C) se determinó la bioadhesión de las formulaciones A a H definidas a continuación.

Formulación A:

5	Clotrimazol	25 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
	Glicerina	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
10	Agua	csp 100 %

Formulación B:

	Progesterona	25 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
15	Propilenglicol	10 %
	Cremophor	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

Formulación C:

20	Progesterona	25 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
	Propilenglicol	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
25	Agua	csp 100 %

Formulación D:

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
30	Glicerina	10 %
	Cremophor	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

Formulación E:

35	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %

- 15 -

Glicerina 10 %  
 NaOH csp pH 4,5  
 Agua csp 100

Formulación F: Disponible comercialmente (Crinone®)

5 Progesterona 8 %

Formulación G:

Progesterona 8 % (p/p)  
 Carbopol 971P 0,5 %  
 Policarbofil AA-1 1,5 %  
 10 Propilenglicol 10 %  
 NaOH csp pH 4,5  
 Agua csp 100 %

Formulación H:

Progesterona 8 % (p/p)  
 15 Carbopol 971P 0,5 %  
 Policarbofil AA-1 1,5 %  
 Propilenglicol 10 %  
 Cremophor 10 %  
 NaOH csp pH 4,5  
 20 Agua csp 100 %

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla I y en las figuras 1 y 2.

Tabla I

<u>Formulación</u>	Fuerza (g)	Área promedio (g s)
A	95,221	603,392
B	118,525	861,549
C	84,324	566,349
D	178,637	580,897
E	118,318	529,677
F	88,760	332,231
G	89,830	515,224
H	115,476	660,255

El análisis de estos resultados permite concluir que los geles de la presente invención tienen excelente capacidad bioadhesiva, superando los valores obtenidos con la formulación comercialmente disponible (Formulación F).

5        Esta característica se mantiene aún a altas cargas de principio activo (Formulaciones A, B y C), lo que las hace útiles en aquellas situaciones en las que se busca una aplicación diaria o una única aplicación de la formulación, como es el caso de los tratamientos FIV con progesterona y la terapia antifúngica con  
10        clotrimazol, respectivamente.

## 2- Ensayos de bioadhesión "in vivo"

En el presente estudio se utilizaron un total de 40 ratas Wistar hembras, 20 ovariectomizadas y 20 sin ovariectomizar. Las  
15        20 ratas operadas se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos con 5 animales cada uno (grupos 1A a 4A). Las 20 ratas sin operar se distribuyeron del mismo modo (grupos 1B a 4B).

La formulación del Ejemplo 5 se administró tópicamente, mediante una cánula por vía vaginal, en un volumen de 150  $\mu$ L a las  
20        40 ratas de los 8 grupos. Los animales se pueden mantener durante un tiempo suspendidos ligeramente de la cola para impedir la salida del gel al exterior.

Habiendo transcurrido 1 hora desde la administración, se realizó un frotis vaginal a cada rata de los grupos 1A y 1B. Lo  
25        mismo se hizo a las 2 horas para cada rata de los grupos 2A y 2B, a las 4 horas para las ratas de los grupos 3A y 3B, y a las 6 horas para los animales de los grupos 4A y 4B.

Se permitió la eliminación natural de los restos de gel remanente en la mucosa vaginal de las 40 ratas y una semana  
30        después nuevamente se administró a todas ellas un volumen de 150  $\mu$ L de la formulación en estudio.

Habiendo transcurrido 8 horas desde la administración se realizó un frotis vaginal a cada rata de los grupos 1A y 1B. A las  
10 horas desde la administración el frotis se hizo para cada rata  
35        de los grupos 2A y 2B, a las 11 horas para las ratas de los grupos 3A y 3B, y a las 12 horas para los animales de los grupos 4A y 4B.



Nuevamente se permitió la eliminación natural del gel remanente en la mucosa vaginal de todas las ratas y se repitió el procedimiento del párrafo anterior, realizando en este caso los frotis a las 15, 18, 21 y 24 horas para los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

5           Resultó entonces el siguiente esquema de trabajo:

Grupo 1A: ratas ovariectomizadas, frotis realizado a 1, 8 y 15 horas,

Grupo 2A: ratas ovariectomizadas, frotis realizado a 2, 10 y 18 horas,

10          Grupo 3A: ratas ovariectomizadas, frotis realizado a 4, 11 y 21 horas,

Grupo 4A: ratas ovariectomizadas, frotis realizado a 6, 12 y 24 horas,

15          Grupo 1B: ratas sin ovariectomizar, frotis realizado a 1, 8 y 15 horas,

Grupo 2B: ratas sin ovariectomizar, frotis realizado a 2, 10 y 18 horas,

Grupo 3B: ratas sin ovariectomizar, frotis realizado a 4, 11 y 21 horas,

20          Grupo 4B: ratas sin ovariectomizar, frotis realizado a 6, 12 y 24 horas.

Los frotis se tiñeron con Alcian Blue y se evaluó la muco adhesión según el método propuesto por Kockisch et. al en Journal of Controlled Release 77, 1-6 (2001).

25          Los resultados se muestran en las figuras 3 y 4.

El análisis de los resultados permite concluir que la elevada capacidad bioadhesiva mostrada en los ensayos in vitro se manifiesta también in vivo, quedando aún gel adherido a mucosas a las 24 horas de su administración en las ratas ovariectomizadas y a las 12 horas en las ratas sin operar.

30

### 3- Ensayos de cesión "in vitro" de formulaciones de estriol

El aparato utilizado para determinar los perfiles de cesión es un microdializador, tal como el Quix Sep® de Membrane Filtration Products, Inc.USA, y el método similar al descrito por Senel, S. et al. en Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact.

35

Mater., 1998 o Chang, J.Y. et al. en Int.J.Pharm., 2002 con ciertas modificaciones descritas a continuación.

Se deposita alrededor de 1 g de gel en el dispositivo microdializador y se cubre con una membrana Cellu Sep® T2 de 6.000-8.000 Da de tamaño de corte molecular.

Se introduce el sistema en un vaso con 25-50 ml de solución tampón y se mantiene en agitación magnética media.

A los tiempos preestablecidos se toma 1 ml del medio de disolución y se reemplaza con solución fresca.

Las muestras obtenidas se cuantifican por espectrofluorimetría ( $\chi_{\text{excitación}} = 280 \text{ nm}$ ,  $\chi_{\text{emisión}} = 312 \text{ nm}$ ).

Se elabora una recta de calibrado con valores de fluorescencia para disoluciones estándar (0,05-10  $\mu\text{g/ml}$ ) y se utiliza para obtener la concentración de estriol de las diferentes muestras.

Empleando el método antes mencionado se determinaron los perfiles de cesión de las formulaciones J a R definidas a continuación.

Formulación J:

20	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,0 %
	Propilenglicol	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
25	Agua	csp 100

Formulación K:

	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
30	Glicerina	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100

Formulación L:

Igual a Form.K pero además contiene 10 % Cremophor.

35 Formulación M:

Igual a Form. K pero además contiene 5 % Parafina.

Formulación N:

Igual a Form. K pero con 10% Propilenglicol en lugar de 10% Glicerina

Formulación O:

5 Igual a Form. K pero además contiene 5 % Labrafil.

Formulación P:

Igual a Form. K pero además contiene 5 % Vaselina.

Formulación Q:

	Estriol	0,005 % (p/p)
10	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,0 %
	Glicerina	10 %
	NaOH	csp pH 4,5
	Agua	csp 100

15 Formulación R:

Igual a Form. Q pero además contiene 10% Cremophor.

Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 5 y 6.

El análisis de los mismos permite concluir que la selección cuali y cuantitativa de los polímeros y demás excipientes permite  
20 obtener diferentes perfiles de cesión del principio activo, acordes a los objetivos buscados en cada caso.

Esta característica es particularmente importante en aquellos geles que contienen fármacos de efectos indeseables dependientes de la dosis, como es el caso de los estrógenos.

25

#### 4- Ensayos de cesión y eficacia "in vivo" de formulaciones de estriol

En el presente estudio se utilizaron un total de 32 ratas Wistar Han hembras ovariectomizadas que se distribuyeron  
30 aleatoriamente en 4 grupos con 8 animales cada uno (2 animales/jaula):

Grupo 1: tratado con Formulación T (0,125 mg estriol)

Grupo 2: tratado con Formulación E (0,125 mg estriol)

Grupo 3: tratado con Formulación Q (0,0125 mg estriol)

35 Grupo 4: tratado con Formulación S (0,005 mg estriol)

Formulación E: detallada anteriormente.

Formulación Q: detallada anteriormente.

- 20 -

Formulación S: igual a Formulaciones E y Q pero conteniendo 0,002 % de estriol en lugar de 0,05 % y 0,005 % de estriol, respectivamente.

Formulación T: disponible comercialmente (Ovestinon®) conteniendo 0,1% de estriol.

Las formulaciones farmacéuticas se administraron tópicamente, mediante una cánula por vía vaginal, en un volumen de 125 µL la primera formulación y 250 µL las tres restantes.

Tras haber transcurrido 15 días desde la ovariectomía, se realizó un frotis vaginal diario a cada rata hasta comprobar el estado menopáusico en todas las ratas, determinando la ausencia de células cornificadas.

El mismo día que no se detectaron células cornificadas, se extrajo de cada rata una muestra de 0,1 mL de sangre para la determinación de los niveles basales de estriol mediante inmunoensayo enzimático (EIA) (Kit Comercial Oxford Biomedical).

Al día siguiente se administraron las 4 formulaciones a los 4 grupos experimentales y se tomaron muestras de 0,25 mL de sangre a los 30 minutos y a las 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas.

Coincidiendo con el último muestreo (48 h) se realizó el primer frotis vaginal. Se siguieron realizando frotis vaginales diarios hasta la aparición de células cornificadas y entonces se dejaron de hacer.

#### Determinación de niveles plasmáticos de estriol

Las muestras de sangre se centrifugaron a 12000 rpm durante 2 minutos. para la obtención de plasma que se congeló a -20°C. Una vez hecha la extracción de la última muestra de sangre (48 h) se procedió a la extracción de estriol de las muestras de plasma y a su inmediata determinación mediante EIA.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla II.

Tabla II

Tiempo	Niveles plasmáticos de estríol (ng/ml)			
	Form.T	Form.E	Form.Q	Form.S
Basal	0,152	0,144	0,131	0,109
30 minutos	1,405	7,665	0,854	0,635
1 hora	1,680	5,035	4,106	0,857
2 horas	0,684	0,970	0,666	0,289
4 horas	0,846	0,648	0,283	0,264
6 horas	0,932	1,932	0,837	0,426
8 horas	0,304	0,661	0,335	0,433
24 horas	0,333	0,390	0,221	0,224
48 horas	0,250	0,285	0,266	0,267

#### Determinación de actividad estrogénica.

5 Se introdujo, a través de la vulva, 1 mL de solución salina estéril en la vagina de las ratas y cuidadosamente se realizó la extracción de exudado. A continuación se procedió a la extensión del frotis. Por cada rata se realizaron dos frotis, que fueron fijados y teñidos, uno con el método de Diff-Quick y otro con el de Papanicolau.

10 El efecto del tratamiento con cada una de las formulaciones se observó en función de la aparición de epitelio vaginal cornificado, según el test de Allen-Doisy. Éste es un test de actividad estrogénica. La desaparición de leucocitos y la aparición de células cornificadas en el frotis vaginal constituye  
15 un resultado positivo.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla III.

Tabla III

Día	Nº de ratas con presencia de células cornificadas					
	0	2	3	4	5	6
Form. T	0/8	8/8	-	-	-	-
Form. E	0/8	8/8	8/8	-	-	-
Form. Q	0/8	7/8	7/8	7/8	7/8	7/8
Form. S	0/8	7/8	8/8	-	-	-

El análisis de los resultados obtenidos permite concluir que las formulaciones de la presente invención (E, Q, S), a pesar de tener concentraciones entre 2 y 50 veces menores, muestran una eficacia terapéutica similar a la de la formulación comercialmente disponible (Formulación T).

#### EJEMPLOS

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos:

##### 10 1- Procedimiento de preparación de geles de estriol 0,002%

En un depósito de capacidad adecuada, se incorporan 2 kg de glicerina y 0,4 g de estriol. Se agita a 300 r.p.m. hasta completa disolución (aproximadamente 12 h).

15 En otro depósito de capacidad adecuada, provisto de sistema de agitación tipo turbo, se cargan 17,2 kg de agua desmineralizada y se adicionan lentamente, bajo agitación continua a 900 r.p.m., 36,63 g de metilparaben sódico (equivalentes a 32 g de metilparaben) y 4,49 g de propilparaben sódico (equivalentes a 4 g de propilparaben). Posteriormente se acidula con HCl 37% (c.s.p. pH=3,0-3,5).

20 Se agita a 500 r.p.m. durante 5 minutos. Se adiciona lentamente y bajo agitación continua 300 g de Policarbofil y 100 g de Carbopol 971P. Finalizada la incorporación, se mantiene la agitación a 900 r.p.m. durante 30 minutos, hasta lograr una perfecta mezcla.

Se tapa el depósito y se deja en reposo la fase anterior durante 2 horas para conseguir una perfecta humectación de los agentes gelificantes.

30 Se agrega la disolución de estriol en glicerina sobre la dispersión obtenida con los agentes gelificantes, con el turboagitador conectado. Se agita durante 20 minutos.

Se adiciona una solución de hidróxido sódico al 10 %, lentamente y bajo agitación continua sobre la dispersión obtenida en la etapa anterior. Se mantiene la agitación durante 15 minutos.

35 Si es necesario se ajusta el pH del gel resultante con NaOH al 10 % o HCl al 10% para obtener un valor de pH final entre 4,5 y

- 23 -

5,5. Se ajusta el peso con agua desmineralizada y se mezcla bien.  
Se desairea el gel a vacío (0,8 bar) durante 2 horas.

2- Formulación de progesterona

	Progesterona	25 % (p/p)
5	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
	Propilenglicol	10 %
	Cremophor	10 %
	Metilparabeno	0,15 %
10	Propilparabeno	0,05 %
	HCl 37%	csp pH 2,5 - 3,5
	KOH 10%	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

3- Formulación de progesterona

15	Progesterona	25 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
	Lecitina de soja	0,4 %
	Labrafil	37,5 %
20	Metilparabeno	0,16 %
	Propilparabeno	0,02 %
	HCl 37%	csp pH 2,5 - 3,5
	NaOH 10%	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %

4- Formulación de progesterona

25	Progesterona	12,5 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
	Lecitina de soja	0,4 %
30	Labrafil	25 %
	Metilparabeno	0,16 %
	Propilparabeno	0,02 %
	HCl 37 %	csp pH 2,5 - 3,5
	NaOH 10 %	csp pH 4,5
35	Agua	csp 100 %

5- Formulación de progesterona

	Progesterona	15 % (p/p)
--	--------------	------------

- 24 -

	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
	Polisorbato 60	8 %
	Labrafil	45 %
5	Metilparabeno	0,16 %
	Propilparabeno	0,02 %
	HCl 37 %	csp pH 2,5 - 3,5
	NaOH 10 %	csp pH 4,5
	Agua	csp 100 %
10	<u>6- Formulaci3n de progesterona</u>	
	Progesterona	20 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,25 %
	Policarbofil AA-1	0,75 %
	Polisorbato 80	10 %
15	Aceite de cacahuete	50 %
	Metilparabeno	0,16 %
	Propilparabeno	0,02 %
	HCl 37 %	csp pH 2,5 - 3,5
	NaOH 10 %	csp pH 4,5
20	Agua	csp 100 %
	<u>7- Formulaci3n de estriol</u>	
	Estriol	0,05 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
25	Glicerina	10 %
	Metilparabeno	0,15 %
	Propilparabeno	0,05 %
	HCl 37%	csp pH 2,5 - 3,5
	KOH 10%	csp pH 4,5
30	Agua	csp 100 %
	<u>8- Formulaci3n de estriol</u>	
	Estriol	0,005 % (p/p)
	Carbopol 971P	0,5 %
	Policarbofil AA-1	1,5 %
35	Glicerina	10 %
	Metilparabeno	0,16 %
	Propilparabeno	0,02 %



- 25 -

HCl 37 % csp pH 2,5 - 3,5

NaOH 10% csp pH 4,5

Agua csp 100 %

9- Formulación de clotrimazol

5 Clotrimazol 25 % (p/p)

Carbopol 971P 0,25 %

Policarbofil AA-1 0,75 %

Glicerina 10 %

Cremophor 10 %

10 Metilparabeno 0,16%

Propilparabeno 0,02%

HCl 37% csp pH 2,5 - 3,5

KOH 10% csp pH 4,5

Agua csp 100 %

15 10- Formulación de clotrimazol

Clotrimazol 25 % (p/p)

Carbopol 971P 0,25 %

Policarbofil AA-1 0,75 %

Lecitina de soja 0,4 %

20 Labrafil 37,5 %

Metilparabeno 0,16%

Propilparabeno 0,02%

HCl 37% csp pH 2,5 - 3,5

NaOH 10% csp pH 4,5

25 Agua csp 100 %

11- Formulación de clindamicina

Clindamicina 10 % (p/p)

Carbopol 971P 0,25 %

Policarbofil AA-1 0,75 %

30 Propilenglicol 10 %

Metilparabeno 0,16%

Propilparabeno 0,05%

HCl 37% csp pH 2,5 - 3,5

NaOH 10% csp pH 4,5

35 Agua csp 100 %

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n mucoadhesiva semis3lida caracterizada porque comprende:

- 5       - al menos un primer pol3mero gelificante bioadhesivo del tipo 3cido poliacr3lico entrecruzado con divinilglicol en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulaci3n,
- al menos un segundo pol3mero gelificante bioadhesivo derivado del 3cido acr3lico entrecruzado con alilsacarosa o  
10      alilpentaeritritol, en una cantidad entre 0,1% y 5% en peso de la formulaci3n,
- al menos un agente hidratante / humectante en una cantidad entre 0% y 20% en peso de la formulaci3n,
- al menos un componente graso / lip3filo, en una cantidad  
15      entre 0% y 50% en peso de la formulaci3n,
- al menos un agente solubilizante / emulsionante en una cantidad entre 0% y 70% en peso de la formulaci3n,
- al menos agente neutralizante, en cantidad suficiente para situar el pH de la formulaci3n entre 2 y 6,
- 20      - al menos un agente farmacol3gicamente activo,
- agua, en cantidad suficiente para completar la formulaci3n.

2. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el pol3mero de 3cido acr3lico entrecruzado con divinilglicol es Policarbofil AA1.

25       3. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el pol3mero de 3cido acr3lico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol es seleccionado del grupo formado por Carbopol 971P, Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 980 y Carbopol 981.

30       4. Formulaci3n de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizada porque el pol3mero de 3cido acr3lico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol es Carbopol 971P.

      5. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que el agente hidratante / humectante es seleccionado del grupo  
35      formado por glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol,

polietilen-glicoles, poligliceroles, sorbitol, pentaeritriol y derivados de metiléter de glucosa.

6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente graso / lipófilo es seleccionado del grupo formado por parafina, vaselina, aceite mineral, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados.

7. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el solubilizante / emulsionante es seleccionado del grupo formado por ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, fosfolípidos y sus mezclas, ácidos grasos de polioxietilensorbitan, alquilsulfatos de sodio, ésteres de sorbitan, monoestearato de glicerilo, alquiléteres de polioxietileno y estearatos de polioxietileno.

8. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente neutralizante es seleccionado del grupo formado por soluciones acuosas de NaOH, KOH y trietanolamina.

9. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el ingrediente farmacológicamente activo es seleccionado del grupo formado por hormonas, antibacterianos, antimicóticos, anti-protozoarios, agentes anti-STD, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, inductores del parto y relajantes del músculo liso.

10. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque además comprende un agente conservante seleccionado entre parabenos y sus sales, ácido benzoico y sus sales y ácido sórbico y sus sales, en una cantidad entre 0,02% y 1% en peso de la formulación.

11. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente activo es la hormona progesterona en cantidad farmacológicamente eficaz y no tóxica, y porque es administrada de modo de obtener niveles séricos de progesterona de 7 a 20 ng/ml.

12. Formulación de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la progesterona es progesterona natural micronizada.

13. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 caracterizada, porque el ingrediente activo es la hormona estriol en una cantidad farmacéuticamente eficaz y no tóxica.

14. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el ingrediente activo es el antimicótico clotrimazol en una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica.

5 15. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el ingrediente activo es el antibacteriano clindamicina en una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica.

16. Procedimiento para la preparación de las formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende las etapas de:

10 1- disolver los conservantes en agua destilada, añadiendo un agente acidificante hasta obtener un pH adecuado para la no gelificación de los polímeros en la etapa siguiente (entre 2,5 y 3,5)

15 2- añadir los polímeros gelificantes a la solución de la etapa anterior, agitando energicamente hasta conseguir una perfecta dispersión,

3- adicionar a la mezcla de la etapa anterior el agente neutralizante, agitando hasta lograr el pH adecuado para la gelificación de los polímeros (entre 4 y 5),

20 4- incorporar el resto de los componentes de la formulación al gel resultante de la etapa anterior.

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque además comprende disolver o dispersar el agente farmacológicamente activo en el agente hidratante /  
25 humectante antes de incorporarlo en el gel.

18. Procedimiento para la preparación de las formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15 caracterizado porque comprende las etapas de:

30 1'- disolver los conservantes en agua destilada, añadiendo un agente acidificante hasta obtener un pH adecuado para la no gelificación de los polímeros en la etapa siguiente,

2'- añadir los polímeros gelificantes a la solución de la etapa anterior, agitando energicamente hasta lograr una perfecta dispersión,

35 3'- incorporar el agente activo a la mezcla constituida por el componente graso y el agente solubilizante / emulsionante,

4'- añadir la mezcla de la etapa 2' a la dispersión de la etapa 1',

5'- añadir el agente neutralizante hasta lograr el pH adecuado para la gelificación de los polímeros.

5        19. Uso de las formulaciones de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15 en la preparación de un medicamento de aplicación en mucosas.

10       20. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de deficiencias de la fase lútea.

21. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 13 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de atrofia urogenital por déficit estrogénico.

15       22. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de candidiasis vaginal.

23. Uso de la formulación de acuerdo con la reivindicación 15 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vaginosis por agentes infecciosos.

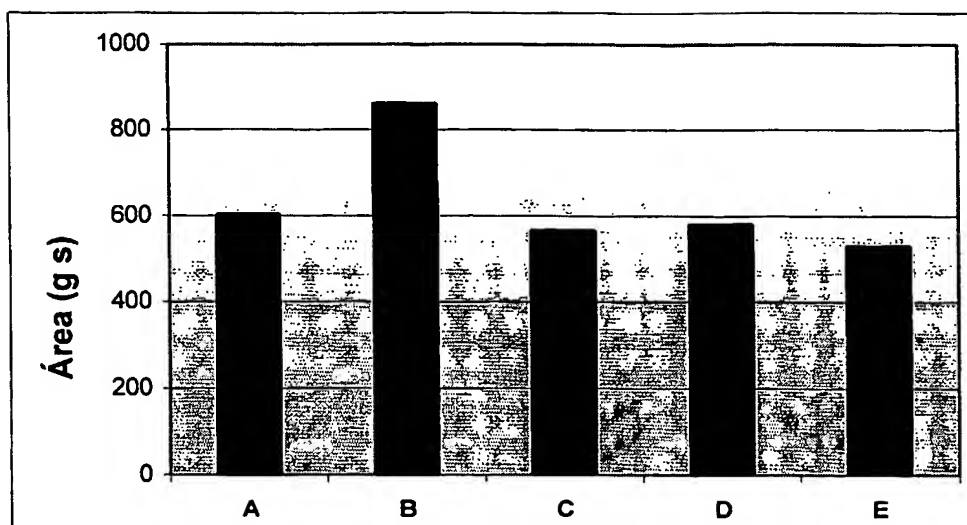


Figura 1

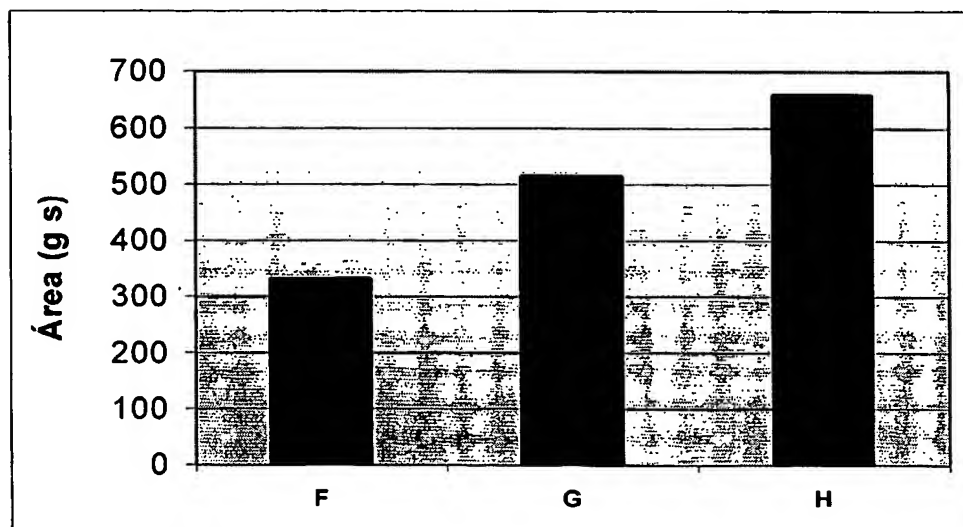


Figura 2

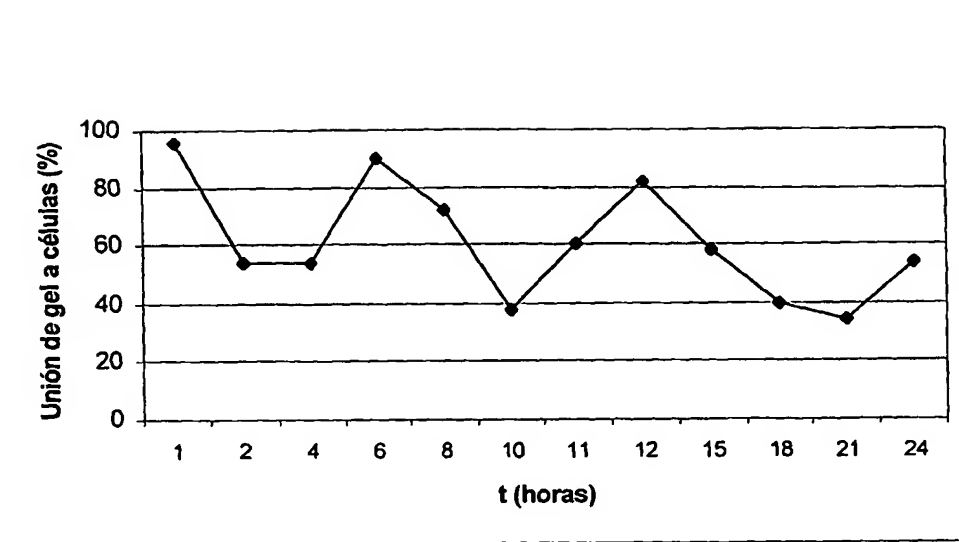


Figura 3

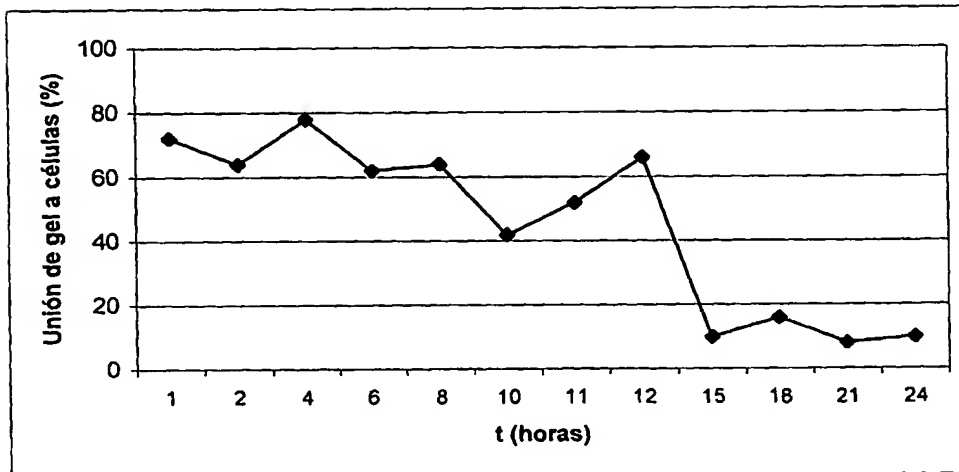


Figura 4

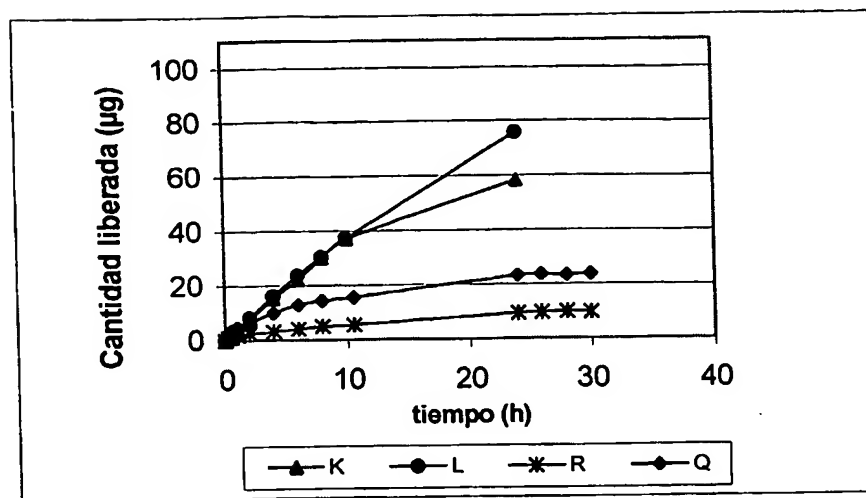


Figura 5

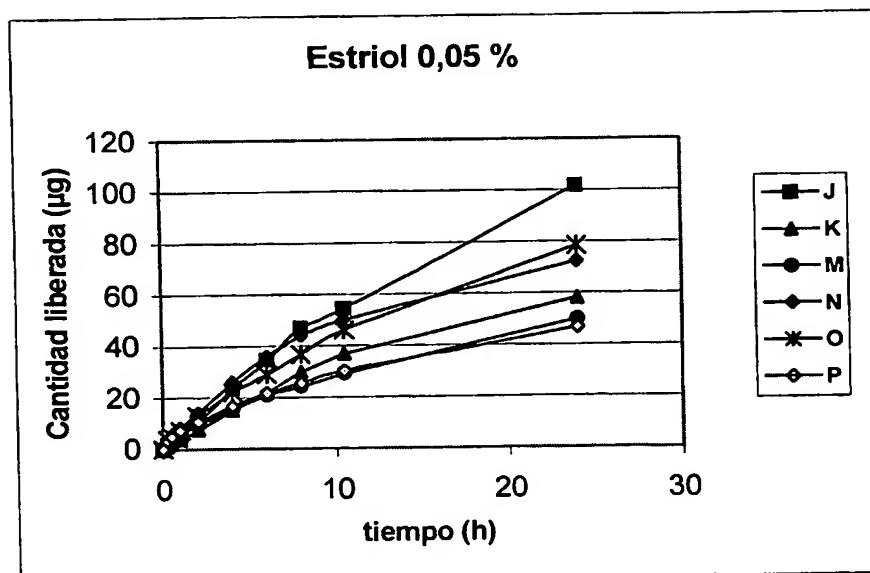


Figura 6



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2004/000336

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**IPC 7 A61K47/32**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**IPC 7 A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**CIBEPAT. EPODOC. WPI. CAS**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ES 2173203 T (COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED) 16.10.2002; page 2, line 53-page 3, line 27; page 4, line 35-page 6, line 22.	1-10, 16-19, 22, 23
X	WO 03037382 A (COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED) 08.05.2003; page 4, line 21-page 5, line 11; page 9, line 9-page 10, line 18; <b>examples</b>	1-5, 10, 19, 22, 23
X	WO 0128515 A (LÍF-HLAUP EHF. BIO-GELS PHARMACEUTICALS INC.) 26.04.2001; page 7, lines 1-29; page 13, line 27-page 18, line 27.	1-10, 16-19, 20-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**29 september 2004 (29.09.04)**

Date of mailing of the international search report

**07 october 2004 (07.10.04)**

Name and mailing address of the ISA/

**S.P.T.O.**

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000336

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2173203 T	16.10.2002	CA 2201872 A	18.04.1996
		WO 9610989 A	18.04.1996
		AU 3961295 A	02.05.1996
		ZA 9508434 A	08.05.1996
		MA 23687 A	01.07.1996
		FI 971440 A	07.04.1997
		NO 971491 A	09.06.1997
		EP 0784466 AB	23.07.1997
		EP 19950937526	06.10.1995
		US 5667492 A	16.09.1997
		BR 9509280 A	18.11.1997
		HU 77527 A	28.05.1998
		JP 10507178 T	14.07.1998
		NZ 295947 A	25.02.1999
		AU 704836 B	06.05.1999
		RU 2157184 C	10.10.2000
		US 2001006667 A	05.07.2001
		AT 213623 T	15.03.2002
		DE 69525634 D	04.04.2002
		DK 784466 T	22.04.2002
		PT 784466 T	28.06.2002
		DE 69525634 T	29.08.2002
WO 03037382 A	08.05.2003	CA 2465133 A	08.05.2003
		US 2003091644 A	15.05.2003
		EP 1441769 A	04.08.2004
		EP 20020783026	28.10.2002
		BR 0213584 A	24.08.2004
WO 0128515 A	26.04.2001	CA 2386422 A	26.04.2001
		AU 7816400 A	30.04.2001
		EP 1267826 A	02.01.2003
		EP 20000968217	22.10.2000
		JP 2003512310 T	02.04.2003

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ ES 2004/000336

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K47/32

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	ES 2173203 T (COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED) 16.10.2002; página 2, línea 53-página 3, línea 27; página 4, línea 35-página 6, línea 22.	1-10, 16-19, 22, 23
X	WO 03037382 A (COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA) LIMITED) 08.05.2003; página 4, línea 21-página 5, línea 11; página 9, línea 9-página 10, línea 18; ejemplos.	1-5, 10, 19, 22, 23
X	WO 0128515 A (LÍF-HLAUP EHF. BIO-GELS PHARMACEUTICALS INC.) 26.04.2001; página 7, líneas 1-29; página 13, línea 27-página 18, línea 27.	1-10, 16-19, 20-23

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

29 Septiembre 2004 (29.09.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

07 OCT 2004 07.10.2004

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 3495544

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2004/000336

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
ES 2173203 T	16.10.2002	CA 2201872 A	18.04.1996
		WO 9610989 A	18.04.1996
		AU 3961295 A	02.05.1996
		ZA 9508434 A	08.05.1996
		MA 23687 A	01.07.1996
		FI 971440 A	07.04.1997
		NO 971491 A	09.06.1997
		EP 0784466 AB	23.07.1997
		EP 19950937526	06.10.1995
		US 5667492 A	16.09.1997
		BR 9509280 A	18.11.1997
		HU 77527 A	28.05.1998
		JP 10507178 T	14.07.1998
		NZ 295947 A	25.02.1999
		AU 704836 B	06.05.1999
		RU 2157184 C	10.10.2000
		US 2001006667 A	05.07.2001
		AT 213623 T	15.03.2002
		DE 69525634 D	04.04.2002
		DK 784466 T	22.04.2002
		PT 784466 T	28.06.2002
		DE 69525634 T	29.08.2002
WO 03037382 A	08.05.2003	CA 2465133 A	08.05.2003
		US 2003091644 A	15.05.2003
		EP 1441769 A	04.08.2004
		EP 20020783026	28.10.2002
		BR 0213584 A	24.08.2004
WO 0128515 A	26.04.2001	CA 2386422 A	26.04.2001
		AU 7816400 A	30.04.2001
		EP 1267826 A	02.01.2003
		EP 20000968217	22.10.2000
		JP 2003512310 T	02.04.2003